Université de Nice | L3MASS et L3 Maths, année 2017-2018
Département de Mathématiques | Systèmes Dynamiques
NOM : Date : .
PRENOM : Groupe ou Salle et heure : .

Feuille-question du TP 9
Systèmes dynamiques de grande dimension

Jusqu'ici nous n'avons considéré que la dynamique d'une ou deux quantités en interaction, mais souvent une modélisation réaliste nécessite de considérer la dynamique conjointe d'un grand nombre de grandeurs distinctes. On peut évidement représenter les graphes de chacune des quantités, mais ceci ne permet pas bien de comprendre les interactions. C'est là que les concepts de point d'équilibre, linéarisé à l'équilibre, valeurs propres réelles ou complexes conjuguées aident à la compréhension des interactions. Nous allons ici examiner cette question sur une modélisation [1] (très simplifiée) du métabolisme d'un médicament que l'on peut apporter de manière à maintenir sa présence en quantité constante (et, de préférence, optimale!) alors que son action va agir sur d'autres produits présents : enzymes, protéines, etc...).

1 Exercices sur table : le métabolisme de l'Azathioprine

La molécule apportée est mesurée par x_1 ; celle-ci agit sur la dynamique de trois autres grandeurs x_2, x_3, et x_4 au travers d'une fonction de Michaelis-Menten $m(x) = \frac{Vx}{K+x}$=`mm(x,K,V)`. Le système est donc essentiellement non linéaire, mais nous allons voir comment le linéarisé permet de comprendre la dynamique.

Nous étudions tout d'abord le système suivant (les *valeurs des constantes* figurent dans le code `Scilab` : elles sont toutes positives).

$$\left\{\begin{array}{lcl} \dot{x}_1 & = & V_1 - m(x_1, K_2, V_2) - m(x_1, K_3, V_3) - m(x_1, K_4, V_4) \\ \dot{x}_2 & = & m(x_1, K_2, V_2) - d_2 x_2 \\ \dot{x}_3 & = & m(x_1, K_3, V_3) - d_3 x_3 \\ \dot{x}_4 & = & m(x_1, K_4, V_4) - d_4 x_4 \end{array}\right. \tag{1}$$

1. Calculer la dérivée $m'(x)$ d'une fonction de Michaelis-Menten. Une fonction de Michaelis-Menten est-elle monotône ?

2. Calculer $m(0)$, $m(K)$, et $lim_{x\to+\infty} m(x)$. En déduire l'allure du graphe d'une fonction de Michaelis-Menten $x \mapsto m(x)$, en indiquant sur le dessin le rôle des constantes V et K dans les asymptotes et dans la pente de la tangente à l'origine. Quelle est la valeur de $m(K)$?

1. Il s'agit d'un projet de trois étudiants de L3 BIM : Th. Capdeville, L. Massardier, et R. Tetley.

3. On utilise la notation $m_i(x) = m(x, K_i, V_i)$, pour $i = 2..4$. Esquisser l'allure du graphe de la fonction $m_2 + m_3 + m_4$.

4. Notons $M^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ un point d'équilibre. Montrez tout d'abord qu'il y a une et une seule valeur positive possible pour x_1^* sous une condition qu'on précisera. Déterminer ensuite quelle est la valeur de x_2^* , x_3^*, et x_4^* en fonction de x_1^* et en déduire qu'il n'y a donc qu'un seul équilibre M^* pour cette dynamique.

5. Donnez la matrice jacobienne J^* du système au point d'équilibre M^*.

6. Quelles sont les valeurs propres de J^* ? Que peut-on en déduire pour la stabilité de l'équilibre M^* ?

2 Exercices sur machine

2.1 Variables x_2, x_3 et x_4 découplées

```
clear ;
d2 = 0.525 ;
d3 = 0.578 ;
d4 = 0.4621 ;
V1 = 0.21 ;
K2 = 12.7 ;
V2 = 61 ;
K3 = 3 ;
V3 = 11.25 ;
K4 = 11.2 ;
V4 = 22.9 ;
function mm=mm(x,K,V) ;
mm=x.*V./(K+x) ;
endfunction ;
xset("window",5) ;
xx=0:0.1:100 ;
plot(xx,mm(xx,K2,V2),'b--') ;
plot(xx,mm(xx,K3,V3),'g-') ;
plot(xx,mm(xx,K4,V4),'k--') ;
function aza=aza(t,x) ;
aza(1)=V1 - mm(x(1),K2,V2)..
- mm(x(1),K3,V3) - mm(x(1),K4,V4) ;
aza(2)=mm(x(1),K2,V2)-d2*x(2) ;
aza(3)=mm(x(1),K3,V3)-d3*x(3) ;
aza(4)=mm(x(1),K4,V4)-d4*x(4) ;
// aza(3)=mm(x(1),K3,V3)-d3*x(4) ; //couplage ago-antagoniste
// aza(4)=mm(x(1),K4,V4)+d4*x(3) ;
endfunction ;
Tmax=20 ;
N=200 ;petitpas=Tmax/N ;
t=0:petitpas:Tmax ;
MM0=[0.2,0.2,0.2,0.2 ;0.2,0.2,0.2,0.2] ;//deux fois le même point: après avoir
répondu aux premières questions changez l'un des deux pour 0,0,0,0 par exemple
for numerotraj=1:2
M0=MM0(numerotraj,:)' ;
M=ode(M0,0,t,aza) ;
x1=M(1,:) ;x2=M(2,:) ;x3=M(3,:) ;x4=M(4,:) ;
xset("window",0) ;
plot(t,x1,'r-') ;
plot(t,x2,'b--') ;
plot(t,x3,'g-') ;
plot(t,x4,'k--') ;
// xset("window",1) ; plot(x1,x2,'r-') ;
// xset("window",2) ; plot(x3,x4,'g-') ;
end ;
```

1. Indiquez en marge du code où sont initialisées les constantes, où est définie et où est tracé le graphe de la fonction de Michaelis-Menten, où est défini le système différentiel étudié, quelle est (ou sont) la/les solution(s) étudiée(s), où sont calculées ces solution(s), et où sont tracées les quatre composantes (préciser la couleur).
2. Représentez avec soin les graphes des trois fonctions de Michaelis-Menten, m_2, m_3, et m_4.

3. Représentez le dessin obtenu, en indiquant à quelle composante x_i correspond chacun des graphes. Qu'observez-vous ? Voyez-vous quel est l'équilibre ? Pouvez-vous le préciser au moyen de `fsolve` ? S'agit-il a votre avis d'un noeud, d'un col, d'un foyer (précisez) ?

```
function azax=aza2x(x);//aza2x ne dépend plus de t
azax=aza(0,x)
endfunction;
[Mstar]=fsolve([0.02,0.18,0.13,0.08],aza2x);
```

4. Quelle est la nature de cet équilibre (valeurs propres réelles ou non, signe de la partie réelle, conséquence) ?

2.2 Couplage ago-antagoniste

Observons que x_1 converge rapidement vers sa limites et que ceci a pour effet de découpler les trois autres composantes x_2, x_3 et x_4 qui agissent alors sur elle-même seulement de manière “destructive” (terme en $-dx_i$). Supposons à présent qu'au contraire les composantes x_3 et x_4 interagissent, x_4 de manière antagoniste sur x_3, mais x_3 de manière agoniste sur x_4 comme dans le système ci-dessous (remplaçant les définitions de `aza(3)` et `aza(4)` par les lignes données en “commentaire”.)

$$\left\{\begin{array}{rcl} \dot{x}_1 & = & V_1 - m(x_1, K_2, V_2) - m(x_1, K_3, V_3) - m(x_1, K_4, V_4) \\ \dot{x}_2 & = & m(x_1, K_2, V_2) - d_2 x_2 \\ \dot{x}_3 & = & m(x_1, K_3, V_3) - d_3 x_4 \\ \dot{x}_4 & = & m(x_1, K_4, V_4) + d_4 x_3 \end{array}\right. \tag{2}$$

5. Modifiez votre programme comme préparé pour tracer une solution. Représentez avec soin les tracés obtenus. Commentez votre résultat.

6. Représentez le tracé de (x_1, x_2) et le tracé de (x_3, x_4). Une fois que vous avez compris le comportement de la solution représentée, ajoutez une deuxième condition initiale (et donc solution) comme indiqué en commentaire. Commentez ce que vous observez.

7. Calculez les valeurs propres du sous-système en (X_3, X_4) du linéarisé ; commentez.

2.3 Explosion d'une variable

Envisageons maintenant que la composante x_2 ait une action agoniste sur elle même, et non antagoniste : nous changeons en "+" le "-" de son équation :

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \dot{x}_1 & = & V_1 - m(x_1, K_2, V_2) - m(x_1, K_3, V_3) - m(x_1, K_4, V_4) \\ \dot{x}_2 & = & m(x_1, K_2, V_2) + d_2 x_2 \\ \dot{x}_3 & = & m(x_1, K_3, V_3) - d_3 x_4 \\ \dot{x}_4 & = & m(x_1, K_4, V_4) + d_4 x_3 \end{array} \right. \tag{3}$$

8. Tracer puis représenter avec soin le tracé obtenu : vous pouvez fixer la taille de votre tracé à un rectangle `xMin,yMin,xMax,yMax` en fixant l'attribut `data_bounds` d'une variable représentant les axes courants, par exemple `aa` :
   `aa=gca() ;`
   `aa.data_bounds=[xMin,yMin ;xMax,yMax] ;`
   Ici, vous pourrez par exemple choisir `aa.data_bounds=[0,-1 ;Tmax,+1] ;`

9. Commentez votre tracé : qu'advient-il à x_2 ? Comment cela se traduit-il en termes de valeurs propres ? Quelle conséquence sur x_1, puis sur x_3 et x_4.